Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Würzburg
Direktor: Prof. Dr. W. Wachsmuth

Untersuchungen über den Serumkupferspiegel beim Dauerblutspender, in der Blutkonserve und nach Konservenblutinfusionen. (Unter teilweiser Berücksichtigung des Serumeisenspiegels).

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Walter Reiss

aus

Aachen

Würzburg 1956

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41543516_0173

Aus der Chirurgischen Universitätsklinik zu Würzburg
Direktor: Prof. Dr. W. Wachsmuth

Untersuchungen über den Serumkupferspiegel beim Dauerblutspender, in der Blutkonserve und nach Konservenblutinfusionen. (Unter teilweiser Berücksichtigung des Serumeisenspiegels).

I n a u g u r a l - D i s s e r t a t i o n

verfaßt und der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Julius - Maximilians - Universität Würzburg

zur

Erlangung der zahnmedizinischen Doktorwürde

vorgelegt von

Walter Reiss

aus

Aachen

Würzburg 1956

Tag der mündl. Prüfung:
16. Mai 1956

Referent:

Privatdozent Dr. med. F. Holle

Korreferent:

Professor Dr. med. W. Wachsmuth

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

Meinen lieben Eltern

in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

Einleitung Seite 1

Der Kupfergehalt des Organismus und seine Bedeutung Seite 3

Kupfer im Blut Seite 5

Methodik der Serumkupferbestimmung Seite 8

Der normale Kupfergehalt des Blutserums beim Menschen Seite 14

Untersuchungsergebnisse: Seite 16

a) bei Dauerblutspendern

b) in der Blutkonserve

c) bei Kranken vor und nach Transfusionen

Zusammenfassung Seite 24

Tabellen Seite 27

Literatur Seite 33

Spurenelemente kommen im menschlichen Körper in größerer Anzahl vor. Von den Metallen sind Eisen und Kupfer die wichtigsten. Diese Elemente sind die Bausteine von lebensnotwendigen Substanzen, wie von Fermenten und Hormonen. Sie müssen mit der Nahrung zugeführt werden, da sonst Ausfallssymptome entstehen. Ihr Vorhandensein ist für den Ablauf physiologischer Vorgänge im menschlichen Organismus notwendig. Weitere in Spuren vorkommende Elemente wie Mangan, Kobalt, Zink und Blei besitzen nicht die Wichtigkeit wie Kupfer und Eisen. Jedenfalls ist die Bedeutung von Mangan, Kobalt, Zink und Blei für den Organismus noch ungewiß. Sie kommen ubiquitär vor und sind daher immer vorhanden. Durch viele Forschungsergebnisse ist jedoch die physiologische Funktion von Kupfer bewiesen.

Über das Kupfer als einen körpereigenen Wirkstoff liegen jedoch nicht die genauen Erkenntnisse und Ergebnisse vor wie über das Eisen. Es ist aber bekannt, daß bei einigen niederen Lebewesen das Kupfer die Rolle des Eisens im Blutfarbstoff übernommen hat, ferner daß Eisen teilweise durch Kupfer ersetzt werden kann. Es ist also in der Lage, im Organismus dem Eisen ähnliche Funktionen zu übernehmen. Nach W. G e r l a c h findet sich in der Leber der Neugeborenen ein sehr hoher Kupfer- und Eisengehalt. Beide Mineralien erfahren im ersten Lebensjahr in diesem Depot eine deutliche Verringerung, sind aber am Ende des ersten Jahres dort immer noch stärker konzentriert als in der Leber des Erwachsenen. Auch B r ü c k m a n n und Z o n d e k wiesen auf Grund eigener Untersuchungen darauf hin, daß besonders nach dem zweiten Lebensmonat der Kupfergehalt der Leber stark abnimmt. Die Leber stellt also ein Depotorgan für Kupfer und Eisen dar. Beide Metalle werden im Laufe der ersten Lebensjahre an den Organismus abgegeben. Mit der Nahrung aufgenommene, geringe Mengen von Kupfer und Eisen reichen zur Versorgung des Organismus aus.

Die Depotfunktion der Leber für Kupfer wurde außerdem von Gordon und Rabinowitch nachgewiesen, die in der Leber von Kupferminenarbeitern erhöhte Mengen des Metalls reststellten. Schubert, Vogt, Maurer und Riezler (1943) injizierten Hunden Radio-Kupfer. Zwanzig Stunden nach der Injektion wurden die Hunde getötet. Es zeigte sich, daß die Leber den größten Kupfergehalt aufwies, dann folgten Nieren, Lungen und Herz. Diese Versuche zeigten wiederum, daß im tierischen Organismus jedenfalls die Leber der Mittelpunkt des Kupferstoffwechsels ist.

Dem Kupfer im menschlichen Organismus kommt folgende biologische Bedeutung zu:

1) Es wirkt als Baustein bei Oxydationsvorgängen der Phenoloxydasen mit.

2) Es ist wichtig für die Bildung von Erythrozyten und Leukozyten.

3) Es wirkt aktivierend auf die Haemoglobinsynthese.

Ferner mobilisiert das Kupfer Eisen aus seinen Depots, und beteiligt sich an allen Wachstumsvorgängen. "Ob wir die Synthese oder die Funktionen von Fermentsystemen, Vitaminen, Hormonen, Antikörpern oder Körperfarbstoffen betrachten, wir finden in vielen Fällen das Kupfer in den Schlüsselpunkten der Reaktion als Aktivator oder Überträger". (B r e n n e r)

C h r a k t e r i s t i s c h e K r a n k h e i t e n infolge K u p f e r m a n g e l s sind bisher beim M e n s c h e n noch u n b e k a n n t . Es ist anzunehmen, daß mit der täglichen Nahrung so viel Kupfer aufgenommen wird, daß in jedem Falle seinem Vorkommen als Spurenelement Genüge geleistet wird. Jedoch sind die Symptome der Kupfermangelerscheinungen bekannt. "Lecksucht" und "falling desease", das sind ataktische Störungen mit Muskelatrophien, beobachtet man bei kupferarm gefütterten Tieren. Die Gewebe besitzen dabei nicht mehr genügend Oxydasen und Katalasen, wobei der Organismus zwar noch Eisen speichern kann, aber infolge seiner Kupferarmut nicht mehr genügend Eisen zur Haemoglobinbildung heranziehen kann. So ließen sich viele Fälle von Rattenanämien, bei denen der Kupfergehalt des Blutes abgesunken war, durch Kupfergaben heilen. Dabei ist auch hier die Wirkung des Kupfers nur katalytisch, denn auf parenteral gegebenes Eisen reagierten diese Rattenanämien nicht.

Diese wichtige Erkenntnis, nämlich die Therapie von Anämien mittels Kupfer, läßt sich beim Menschen nicht in die Tat umsetzen, da die klinischen Beweise für die therapeutische Bedeutung des Kupfers noch vollständig fehlen; außerdem gibt es ja im menschlichen Organismus jederzeit genügend Kupfer. Eine Zufuhr von 2 mg pro Tag ist für den Erwachsenen eine ausreichende Menge zur Regelung seiner Kupferbilanz; ob eine höhere Gabe wünschenswert ist, entzieht sich noch unserer Kenntnis. Ebenso fehlt der Beweis von Schädigungen durch übergroße Kupferzufuhr. Auch ist es noch nicht erwiesen, daß bei der Genese von Krankheiten der Kupfergehalt eine Rolle spielt. Jedoch hat I. L. Mc Chee 14o Personen zu ihrer üblichen Kost zusätzlich 1 mg Kupfer pro Tag gegeben. Davon zeigten 138 Versuchspersonen einen Haemoglobinanstieg von 5 - 2o %. Dieser Versuch und geringe Erfolge durch Kupfergaben bei Säuglingsanämien bieten bis jetzt die einzigen Hinweise für eine Therapie durch Kupfer.

Wenn also auch dem Kupfer eine wichtige physiologische Bedeutung zukommt, so muß seine Verteilung und sein Vorhandensein im Körper einer genauen Regulierung unterliegen, wie es bei allen Stoffen der Fall ist, die eine unersetzbare Funktion im Organismus zu erfüllen haben. Diese Tatsache zeigt sich darin, daß diese Stoffe in einer bestimmten, weitgehend fixierten Konzentration in der Substanz vorkommen, die alle Gewebe und Organe durchdringt. Nur wenn ein bestimmter, starker Reiz die spezifischen Funktionen solcher Stoffe trifft, machen sich Anderungen, die mehr oder weniger stark sein können, in der Blutkonzentration dieser Stoffe bemerkbar. Umgekehrt lassen solche Schwankungen die Funktion dieser Stoffe erkennen. Im Blut liegt das Kupfer zum größten Teil in der zweiwertigen Cupriform vor, geht aber bei Gegenwart von Sulfhydrylverbindungen in die einwertige Cuproform über. Die Frage der chemischen Kupferbindung im Blute ist noch nicht endgültig gelöst. Es scheint nur locker gebunden zu sein, denn Filtrate von Trichloressigsäure enthalten alles Kupfer aus dem Blut. (T o m p s e t t 1934)

E i s l e r , R o s d a h l und T h e o r e l l (1936) stellten fest, daß das Kupfer-Jon mit dem Serumalbumin bei der Kataphorese parallel wandert; sie glaubten daher, das Kupfer sei albumingebunden. M a n n und K e i l i n (1938) fanden das "Haemocuprein", eine Kupfer-Proteinverbindung in kristalliner Form. H o l m b e r g und L a u r e l l (1948) isolierten ein blaues Protein, das Coeruloplasmin, welches 9o % des Serumkupfers enthalten soll. Dieses Coeruloplasmin ist ein $alpha_2$ Globulin. W. H o r s t injizierte beim Menschen Radio-Kupfer; danach befanden sich zunächst 9o % der Aktivität des Kupfers bei den Albuminen, aber schon nach einigen Stunden ging das Kupfer aus der Transportbindung der Albumine in die

alpha$_2$-Globulinbindung des Fermentkupfers über. Das Albuminkupfer stellt also die kurzdauernde Transportform dar, das Globulinkupfer die bleibende Fermentform. Die für den Eisentransport wichtigen beta-Globuline spielen für den Kupfertransport offenbar keine Rolle. Intravenös gegebenes Kupfer kann auch in hohen Dosen den Kupferspiegel nicht entscheidend erhöhen, weil es nicht in der gleichen Weise wie natives Kupfer gebunden ist und schnell in der Leber abgelagert wird. Die spezifisch kupferbindende Komponente des Serums ist immer mit Kupfer gesättigt. Proteingebundenes Eisen kann durch Kupfer nicht verdrängt werden, auch wird die Eisenbindungsfähigkeit des Serums durch Kupfer-Jonen nicht verringert. Im Gegensatz zum Eisen befindet sich nur sehr wenig Kupfer in den Erythrozyten. Daher ist der Serumkupferspiegel bei Dauerblutspendern auch nicht den großen Schwankungen unterworfen, wie der Eisenspiegel. Denn das menschliche Haemoglobin enthält 6o % der 4 - 5 gr Eisen des gesamten Organismus, das Serum nur o,1 %. Daher ist es erklärlich, daß bei Blutverlusten eine bedeutend größere Menge Eisen als Kupfer verloren geht.

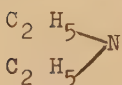
Neben den Aufgaben, die den beiden Metallen bei Blutbildungsvorgängen, bei Ferment- und Hormonbildung, zukommen, besitzen sie nicht weniger wichtige Funktionen beim Abwehrkampf des Organismus gegen Infektionen, also im Kampf gegen Bakterien und Toxine. So zeigt das Serumkupfer, welches unter physiologischen Verhältnissen eine ziemlich konstante Konzentration von $1o^{-6}$gr/ccm aufweist, eine Erhöhung in der Hauptsache bei Infekten, malignen Tumoren, bei der Wilson'schen Krankheit, bei Schilddrüsenüberfunktion und bei Gravidität. Senkungen des Serumkupferspiegels sind beim Menschen bisher nicht bekannt. Bei Eintritt eines Infektes gehen gesetzmäßige Veränderungen vor sich: Der Eisenspiegel sinkt und der Kupferspiegel steigt. Das Eisen wird bei der Infektabwehr von den aktivierten Retikulumzellen gesammelt und ge-

speichert, während das Kupfer seine Hauptdepots, vor allen Dingen die Leber, verläßt. Umgekehrte Vorgänge gehen bei der Heilung des Infektes vor sich; jedoch normalisiert sich der Eisenspiegel eher als der Kupferspiegel. Die Vermehrung des Plasmakupfers gibt zu der Frage Anlaß, woher das im Plasma vermehrt auftretende Kupfer kommt. Es beruht ein Teil der Kupfervermehrung im Plasma auf einer Verschiebung des Kupfers im Blut, nämlich aus den Blutkörperchen in das Plasma. Besonders bei hohen Serumkupferwerten ist der Kupfergehalt der Erythrozyten sehr niedrig. Diese Verschiebung erklärt aber nicht restlos die Vermehrung des Serumkupfers, denn die Kupfermenge des Gesamtblutes ist vielfach deutlich höher, als es in der Norm der Fall ist. Es muß also auch von Stellen außerhalb des Blutes Kupfer abgegeben worden sein. Es liegt nahe, die Leber als Hauptdepot des Kupfers für diesen Vorgang verantwortlich zu machen.

J. und R. S t e g e r untersuchten in fünf Fällen (3 Wilson- und 2 Pseudosklerose-Kranke) den Serumkupferspiegel bei hepatocerebraler Degeneration. Sie fanden einen Kupferspiegel zwischen 3o gamma % und 124 gamma %. Es ergab sich ein Mittelwert von 83,2 gamma %. Diese leichte Senkung des Serumkupferspiegels steht im Gegensatz zu den Ergebnissen anderer Forscher, wie C u m i n g s , der gerade bei der W i l s o n ' schen Krankheit eine geringfügige Erhöhung des Serumkupferspiegels fand. Die erhöhte Kupferausscheidung im Harn bei der W i l s o n ' schen Krankheit dürfte kaum der Grund zu einer Senkung des Serumkupferspiegels sein. Die Anzahl der Serumkupferuntersuchungen bei diesen Erkrankungen ist noch zu gering, um eine klare Übersicht zu gewährleisten.

Die ersten Kupferbestimmungsmethoden wurden bereits vor hundert Jahren veröffentlicht. Die meisten sind jedoch erst in den letzten zwanzig Jahren entstanden, als man sich intensiver mit der Erforschung des Kupferstoffwechsels beschäftigte. Die älteste Methode stammt von S a r c e a u (1832), D e c h a m p s (1848), H i l l (1902), W a r b u r g (1927) und viele andere gaben brauchbare Verfahren an. R i e d f e l d (1928) verwandte die Methode von S c h o o r l und B e r g m a n n . Sie gewannen Kupfer elektrolytisch, lösten den Niederschlag und titrierten. Einen kurzen Überblick über die seit der Jahrhundertwende angewandten Methoden gaben E l v e h j e m und L i n d o w (1929) und H e i l m e y e r (1941).

Die angeführten Methoden sind aber zum Teil nicht genau genug, um die sehr geringen Kupfermengen quantitativ mit der zu fordernden Genauigkeit von 5 % zu erfassen. Die Methode muß also im Stande sein, 5×10^{-8} g Kupfer sicher zu bestimmen. Die oben angeführten Meßarten sind dazu nicht in der Lage; erst die Natrium-Diäthyldithiocarbamatreaktion nach C a l l a n und H e n d e r s o n gab genauere Werte an. Da biologisches Material nur geringe Metallmengen besitzt, ist selbstverständlich für die Kupferbestimmung nur eine ganz empfindliche Farbreaktion brauchbar. C a l l a n und H e n d e r s o n gaben die Grundlage an, die bis zu der heute meist gebrauchten Form noch ausgearbeitet und verbessert wurde. Gibt man zu einer Lösung, die Kupfer enthält, eine wässrige Lösung Natrium-Diäthyldithiocarbamat hinzu, so bildet sich das normale Salz der Diäthyldithiocarbaminsäure von goldgelber Farbe.



Natrium-Diäthyldithiocarbamat

Das Kupfersalz hat eine eng begrenzte Löslichkeit im Wasser, und wenn der Kupfergehalt o,o2o mg/ccm übersteigt, so fällt es langsam aus. Diese Tatsache veranlaßte Mc Farlane (1934) als Lösungsmittel den Amylalkohol zu verwenden, der das gelbe Kupfersalz aus der Lösung ganz extrahiert, dabei die Farbe noch vertieft und der Kupferkonzentration einen viel größeren Spielraum läßt. Eisen liefert mit diesem Reagens gleichfalls gefärbte Komplexe, und da es im Blute ja ebenfalls in hohen Konzentrationen vorkommt, muß es entfernt werden, da sein brauner Niederschlag erheblich die Kolorimetrie stören würde. Natrium-Pyrophosphat ist dazu in der Lage, die Eisenreaktion zu verhindern. Gibt man nämlich zu einer Kupfer und Eisen enthaltenden Lösung Natrium-Pyrophosphat hinzu, so bilden sich $Fe_4 (P_2 O_7)_3$ und $Cu_2 P_2 O_7$. Das erste ist eine nicht jonisierte Verbindung und reagiert nicht weiter mit der Carbamatreagenz. Dagegen hat das Pyrophosphat keinen Einfluß auf die Reaktionsfähigkeit des Kupfers. Eine Störung bedeutete eventuell das grün-gelbe Salz des Cobalts, jedoch kommt es als Störungsquelle nicht in Frage, weil das Cobalt bereits im roten Spektralabschnitt ein Maximum hat, während das Kupfer erst im grünen ansteigt. Damit wäre also jeder Fehler bei der Serumkupferbestimmung, soweit es die chemischen Reaktionen betrifft, ausgeschaltet. 1 gamma Kupfer in 1 ccm hat eine Extinktion von o,19; bei Verwendung von 5 cm Küvetten für 1 ccm Lösung ergibt sich also eine Extinktion von o,95. Der zehnte Teil davon läßt sich aber noch sicher bestimmen, ja sogar bei kleineren Mengen versagt die Methode nicht. Die Fehlergrenze liegt hier im Mittel bei 5,5 gamma %, die man innerhalb einer Fehlerbreite von 4,7 - 6,3 gamma % bestimmen kann. Hieraus sieht man, wie außerordentlich leistungsfähig diese Methode ist, besser als jede andere vorher. Die Benutzung von Mikroküvetten und die Genauigkeit der photometrischen Messung im Zeiß'schen Stufenphotometer erhöhen noch die Sicherheit der Serumkupferbestimmung.

Der Arbeitsgang.

Glasreinigung. Sämtliche für die Bestimmung verwendeten Geräte werden einen Tag lang in 1:1 verdünntes Acidum nitricum crudum eingelegt und danach mit heißem Leitungswasser gespült. Anschließend muß mehrere Male mit Aqua redestillata und Aqua tridestillata nachgespült werden. Dann erfolgt Trocknung im Brutofen. Diese Behandlung dürfte Pipetten und Glasröhrchen praktisch metallfrei machen. Einer bedenkenlosen Verwendung zur Serumkupferbestimmung dürfte nichts mehr im Wege stehen.

Destillation der Trichloressigsäure.

Es ist kaum anzunehmen, daß die von der Firma Merck gelieferte Trichloressigsäure kupferfrei ist. Daher mußte das gelieferte Acidum trichloraceticum purissimum im Schott'schen Glasdestillationsapparat nochmals destilliert werden. Bei etwa 195° geht diese Destillation vor sich, beim Erkalten wird die Säure wieder kristallin. Da zur Eiweißausfällung 2o%ige Trichloressigsäure verwendet wird, muß das Destillat in vorher gereinigten Flaschen auf diese Verdünnung gebracht werden. Filterwaschung, die bei der Eisenbestimmung nötig ist, brauchte hier nicht vorgenommen zu werden. Es erwies sich nämlich der Kupfergehalt der Filter Nr.64o d (7 cm Ø) der Firma Macherey-Nagel & Co aus Düren als ziemlich konstant, wie aus zahlreichen Blindversuchen hervorging. Für die Kupferdoppelbestimmung, nämlich ein Blutwert und ein Blindwert, braucht man Erlenmeyerkölbchen, Reagenzgläser, Trichter, Schütteltrichter und Pipetten von verschiedenem Fassungsvermögen.

Notwendige Reagentien sind :

Trichloressigsäure Merck, 2o % ig.
Natriumpyrophosphat pro analysi,
4 % ige Lösung mit aqua tridestillata hergestellt.
Ammoniak pro analysi, konzentriert.
Amylalkohol purissimum, Merck.
Natrium-Diäthyldithiocarbamat pro analysi, Merck.
2 % ige Lösung, ebenfalls mit aqua tridestillata hergestellt.
Filter Nr.64o d der Firma Macherey-Nagel & Co.

Arbeitsvorschrift.

Das in saubere Röhrchen abgenommene Blut wird nach etwa zehn Minuten scharf zentrifugiert. Vom Serum pipettiert man dann 2 ccm in ein Erlenmeyerkölbchen. Man verdünnt dann mit 6 ccm aqua tridestillata und fällt darauf das Eiweiß mit Trichloressigsäure aus. Mehrmaliges Schütteln erfolgt, dann läßt man zehn Minuten das Kölbchen stehen. Daraufhin wird in ein mittellanges Reagenzglas filtriert.
5 ccm des Filtrats werden in einen Schütteltrichter pipettiert, dann werden nacheinander 1 ccm Pyrophosphat, o,5 ccm Ammoniak, 2,5 ccm Amylalkohol und o,5 ccm Natrium-Diäthyldithiocarbamat zugegeben. Die Trichter verschließt man dann gut und schüttelt eine Minute lang kräftig. Nach zehn Minuten Stehen hat sich die deutlich gefärbte Amylalkoholschicht oben auf der wäßrigen Schicht sichtbar abgesetzt. Die untere läßt man aus dem Schütteltrichter ab. Die Amylalkoholschicht wird nun nochmals in ein kleineres Reagenzglas filtriert, um sie von beigemengtem Wasser zu befreien. Hierauf wird die 5ccm Mikroküvette der Firma Zeiß mit dem Filtrat blasenlos gefüllt, und es wird unter Verwendung des Filters S 43 im Stufenphoto-

meter der Extinktionswert abgelesen, wobei eine zweite gleichartige mit aqua tridestillata gefüllte Küvette gegengeschaltet wird.

Bei jeder Bestimmung muß unbedingt ein Blindwert angesetzt werden. Denn selbst bei genauestem und sauberstem Vorgehen sind geringfügige Verunreinigungen bei dieser empfindlichen Methode nicht auszuschliessen. Auch ist es nicht möglich, die Reagentien ganz kupferfrei herzustellen. Man nimmt also anstatt der 2 ccm Serum 2 ccm aqua tridestillata und arbeitet in gleicher Weise weiter. Das Ergebnis des Blindwertes wird von dem des Serums bei der anschließenden Berechnung abgezogen. Der Blindwert lag bei den Versuchen in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg bei 4o - 48 gamma %. Auch ein mehrmaliges Destillieren der Trichloressigsäure und des Amylalkohols ließen diesen Wert nicht sinken.

Das Endvolumen der Kupfercarbamatlösung beträgt immer 2,5 ccm, das ist die Menge des zugegebenen Amylalkohols. Diese Lösung enthält den Kupfergehalt von 1 ccm Serum. Die Absorptionskonstante für Kupfercarbamat ist 5,25. Bezeichnet man den auf 1 cm Schicht berechneten Extinktionskoeffizienten mit K_s, bei Verwendung der 5 cm Küvetten den abgelesenen Wert dividiert durch 5, und den des Blindwertes mit k_b, so erfolgt die Berechnung nach der Formel:

Kupfergehalt von 1oo ccm Serum =

$$1oo \times 2,5 \times 5,25 \times (K_s - K_b) =$$
$$1313 \times (K_s - K_b)$$

Beispiel:

Abgelesener Serumwert = o,562
Blindwert = o,182
Kupfergehalt = 263 x o,38o
= 99,94 gamma %

Notwendige Reagentien sind :

Trichloressigsäure Merck, 2o % ig.
Natriumpyrophosphat pro analysi,
4 % ige Lösung mit aqua tridestillata hergestellt.
Ammoniak pro analysi, konzentriert.
Amylalkohol purissimum, Merck.
Natrium-Diäthyldithiocarbamat pro analysi, Merck.
2 % ige Lösung, ebenfalls mit aqua tridestillata hergestellt.
Filter Nr.64o d der Firma Macherey-Nagel & Co.

Arbeitsvorschrift.

Das in saubere Röhrchen abgenommene Blut wird nach etwa zehn Minuten scharf zentrifugiert. Vom Serum pipettiert man dann 2 ccm in ein Erlenmeyerkölbchen. Man verdünnt dann mit 6 ccm aqua tridestillata und fällt darauf das Eiweiß mit Trichloressigsäure aus. Mehrmaliges Schütteln erfolgt, dann läßt man zehn Minuten das Kölbchen stehen. Daraufhin wird in ein mittellanges Reagenzglas filtriert.
5 ccm des Filtrats werden in einen Schütteltrichter pipettiert, dann werden nacheinander 1 ccm Pyrophosphat, o,5 ccm Ammoniak, 2,5 ccm Amylalkohol und o,5 ccm Natrium-Diäthyldithiocarbamat zugegeben. Die Trichter verschließt man dann gut und schüttelt eine Minute lang kräftig. Nach zehn Minuten Stehen hat sich die deutlich gefärbte Amylalkoholschicht oben auf der wäßrigen Schicht sichtbar abgesetzt. Die untere läßt man aus dem Schütteltrichter ab. Die Amylalkoholschicht wird nun nochmals in ein kleineres Reagenzglas filtriert, um sie von beigemengtem Wasser zu befreien. Hierauf wird die 5ccm Mikroküvette der Firma Zeiß mit dem Filtrat blasenlos gefüllt, und es wird unter Verwendung des Filters S 43 im Stufenphoto-

meter der Extinktionswert abgelesen, wobei eine zweite gleichartige mit aqua tridestillata gefüllte Küvette gegengeschaltet wird.

Bei jeder Bestimmung muß unbedingt ein Blindwert angesetzt werden. Denn selbst bei genauestem und sauberstem Vorgehen sind geringfügige Verunreinigungen bei dieser empfindlichen Methode nicht auszuschliessen. Auch ist es nicht möglich, die Reagentien ganz kupferfrei herzustellen. Man nimmt also anstatt der 2 ccm Serum 2 ccm aqua tridestillata und arbeitet in gleicher Weise weiter. Das Ergebnis des Blindwertes wird von dem des Serums bei der anschließenden Berechnung abgezogen. Der Blindwert lag bei den Versuchen in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg bei 4o - 48 gamma %. Auch ein mehrmaliges Destillieren der Trichloressigsäure und des Amylalkohols ließen diesen Wert nicht sinken.

Das Endvolumen der Kupfercarbamatlösung beträgt immer 2,5 ccm, das ist die Menge des zugegebenen Amylalkohols. Diese Lösung enthält den Kupfergehalt von 1 ccm Serum. Die Absorptionskonstante für Kupfercarbamat ist 5,25. Bezeichnet man den auf 1 cm Schicht berechneten Extinktionskoeffizienten mit K_s, bei Verwendung der 5 cm Küvetten den abgelesenen Wert dividiert durch 5, und den des Blindwertes mit K_b, so erfolgt die Berechnung nach der Formel:

Kupfergehalt von 1oo ccm Serum =

$$1oo \times 2,5 \times 5,25 \times (K_s - K_b) =$$
$$1313 \times (K_s - K_b)$$

Beispiel:

Abgelesener Serumwert = o,562
Blindwert = o,182
Kupfergehalt = 263 x o,38o
= 99,94 gamma %

Um die Methode zu beherrschen, war ein langes Einarbeiten notwendig. Erst wurden Versuche mit Blindwerten unternommen, die nach 28 Versuchen bis auf 4o - 48 gamma % heruntergedrückt werden konnten. Drei in einer Versuchsreihe gefundene Ergebnisse waren z.B. : 47,2 gamma %, 43,9 gamma % und 44,1 gamma % für diese drei Blindwerte. Dem aqua tridestillata wurde auch in weiteren Versuchen eine genau abgewogene Menge Cuprisulfat zugesetzt, und dann bestimmt. Die Fehler zwischen dem vorher berechneten und dem gefundenen Wert lagen im Mittel bei +5,7 gamma % bis + 9,o gamma %. Auch Heilmeyer gibt diese Differenzen zu, die jedoch nicht zu vermeiden sind und nicht ins Gewicht fallen dürften. Er hält eine Fehlerquelle von ± 5 gamma % für bedeutungslos.

Die Feststellung des normalen Kupfergehaltes im Blutserum ist für alle weiteren Schlüsse im Bereich der experimentellen Versuche an Kranken und Gesunden, in dieser Arbeit vornehmlich an Blutspendern, grundlegend und wissenswert. L. H e i l m e y e r , W. K e i d e r l i n g und G. S t ü w e haben deshalb an 6o völlig gesunden Personen, 3o männliche und 3o weibliche, die Kupferwerte bestimmt. Da bisher die Angaben darüber in der Literatur uneinheitlich waren und Schwankungen zeigten, war dieser Schritt nötig, weil frühere Ergebnisse für weitere Forschungen nicht verwendet werden konnten; diese unterschiedlichen Angaben waren wohl auf die mangelhafte Methodik zurückzuführen.

Diese neueren Ergebnisse der oben genannten Forscher zeigten bei Männern einen Durchschnitt von 1o6 gamma %, wobei der niedrigste Kupferspiegel 81 gamma % und der höchste 135 gamma % betrug. Bei Frauen bestand eine Schwankung von 72 gamma % bis 14o gamma %. Der Durchschnitt liegt aber auch hier fast auf derselben Höhe, nämlich bei 1o7 gamma %. Jedoch ist erwähnenswert, daß die Anzahl der Kupferspiegel im Intervall von 13o gamma % - 14o gamma % und von 7o gamma % - 8o gamma % bei Frauen etwas höher liegt, wogegen Männer im Intervall von 8o gamma % bis 9o gamma % weit überwiegen. Aber auch hier sind die Meinungen noch verschieden; so geben K. H i n s b e r g und K. L a n g einen durchschnittlichen Kupferwert von 11o gamma % für Männer an und von 12o gamma % für Frauen. Richtiger ist es jedoch, von einem Normalbereich zu sprechen, der sich beim Menschen von 8o gamma % bis 13o gamma % erstreckt. Wenn man sich an die Forschung von L. H e i l m e y e r hält, so tritt eine Verschiedenheit des Kupferspiegels bei den Geschlechtern nicht auf. Beim Serumeisen findet man jedoch eine geschlechtsgebundene Differenz dieser Werte.

Kupferverluste durch Menstruation gibt es deshalb nicht, weil der Kupfergehalt des Gesamtblutes nicht höher ist als der des Serums. Wie sehr die Ergebnisse von einander abweichen, sei in folgender Tabelle gezeigt:

Untersucher	Methode	gamma %
Schönheimer u. Oshima	Biazzo	114
Mc Farlane	Callan, Henderson	2oo
Tompsett	Callan, Henderson	2oo
Locke	Callan, Henderson	9o
Warburg	Warburg	124
Sarata	Sarata	9o
Guillemet	Guillemet	65
Krebs	Warburg	1oo
H.G.Schmidt	Callan, Henderson	125
Tuyuno	Biazzo	163

Die Werte von S c h ö n h e i m e r , W a r b u r g , S a r a t a , L o c k e , K r e b s und H. G. S c h m i d t stimmen fast mit den Ergebnissen von L. H e i l m e y e r überein, während M c F a r l a n e und T o m p s e t t ungleich höhere Kupferspiegel fanden, wohl bedingt durch Fehler beim Kolorimetrieren. Die niedrigen Werte von G u i l l e m e t sind wahrscheinlich darauf zurückzuführen, daß durch die Elektrolyse und Titration wohl nicht das gesamte Serumkupfer erfaßt wird.

Zum Schluß dieses Abschnittes sei noch erwähnt, daß die physiologischen Schwankungen des Kupferspiegels recht erheblich sein können, aber fast immer im Bereich von 8o - 13o gamma % liegen. So ändern Hunger, Arbeit, Aufnahme von Alkohol und Zeitpunkt der Blutentnahme den Kupfergehalt nur innerhalb der physiologischen Grenzen, zeigen aber in diesen Grenzen gesetzlose Änderungen ohne festgelegte Richtlinien.

Es interessierte die Frage, ob beim Dauerblutspender durch die zum Teil erheblichen Blutverluste eine Senkung des Serumkupferspiegels eintritt oder nicht. So wurden im Rahmen dieser Arbeit an der Chirurgischen Universitätsklinik in Würzburg rund 15o Blutentnahmen auf Kupfer untersucht. Davon fanden 68 Entnahmen bei Dauerblutspendern statt, die regelmäßig in der Blutbank in einem zeitlichen Abstand von 6 - 8 Wochen zum Blutspenden erschienen. Die restlichen 8o Untersuchungen wurden an bettlägerigen Kranken vorgenommen. Ausführungen darüber folgen später. Die Tabellen der männlichen und weiblichen Blutspender umfassen also 68 Personen, davon sind 42 männlich und 26 weiblich. (Tabelle Nr.1) Diese Tabelle ist eine Gesamtdarstellung der Blutspender, und zwar zeigt sie die Serumkupferwerte und die Haemoglobinwerte.

Die Aufschlüsselung der Tabelle ergibt folgendes Bild:

Durchschnittswerte nach 2-5maligem Spenden:

	männlich	weiblich
Serumkupfer	99,o gamma %	1o5,8 gamma %
Haemoglobin	94,3 %	82,o %

Erstmalig erschienene Spender wurden hier nicht mit einbezogen.

Durchschnittswerte nach 6-1omaligem Spenden:

	männlich	weiblich
Serumkupfer	122,5 gamma %	97,o gamma %
Haemoglobin	97,8 %	84,3 %

Durchschnittswerte nach 11-15maligem Spenden:

	männlich	weiblich
Serumkupfer	118,4 gamma %	119,1 gamma %
Haemoglobin	98,3 %	87,5 %

Wie aus der Tabelle ersehen werden kann, sind es nur sehr wenige Frauen, die mehr als 1o mal zur Blutspende kommen, denn der absinkende Eisenspiegel veranlaßt besonders die Frauen, nach 1omaliger Entnahme das Blutspenden aufzugeben. Daher konnten hier auch nur sehr wenige Versuche angestellt werden.

Durchschnittswerte nach mehr als 15maligem Spenden:

	männlich	weiblich
Serumkupfer	114,2 gamma %	92,3 gamma %
Haemoglobin	93,o %	82,o %

Auch hier stützt sich das Ergebnis bei weiblichen Spendern nur auf drei Untersuchungen, wogegen es bei Männern zwölf waren. Unter den zuletzt aufgeführten Spendern waren es sogar 9 von 12, die jeweils nach einer Wartezeit von 6 - 8 Wochen in ununterbrochener Folge 3o - 45 mal zur Blutentnahme kamen. Wenn die Ergebnisse noch näher betrachtet werden, so sieht man, daß in der letzten Gruppe nur ein männlicher Spender ist, der einen abnormen tiefen Serumkupferspiegel aufwies, nämlich 65,7 gamma %, nach 2omaligem Spenden. Es wurden aber auch Ergebnisse gefunden, die nach geringeren Blutverlusten nur 8o bis 9o gamma % Kupfer zeigten. Ebenfalls ist es hier auch nur ein weiblicher Spender mit einem Serumkupfergehalt von 68,4 gamma %. Diese Frau spendete allerdings 41 mal in ununterbrochener Reihenfolge. Hinzu kommt noch eine Spenderin, die nach 6maliger Blutentnahme nur 43,2 gamma % Kupfer aufwies. Bei allen untersuchten Fällen sind es also nur drei, bei denen man von einer auffallend starken Kupferverminderung sprechen könnte. Diesen Zustand schon als larvierten Kupfermangel zu bezeichnen, dürfte wohl nicht richtig sein.

Bei 15 beliebig ausgewählten Spendern wurde außer dem Serumkupferspiegel zusätzlich noch der Serumeisenspiegel untersucht, und zwar bei 11 männlichen und 4 weiblichen Blutspendern. (Tabelle 2) Die Aufgliederung dieser Tabelle sieht folgendermaßen aus:

männliche Spender

Anzahl der Spenden	Serumkupferspiegel in gamma %	Serumeisenspiegel in gamma %	Haemoglobin in %
1 x	11o,5	88,o	9o
2 x	114,o	1o5,2	85
5 x	114,o	64,o	1oo
7 x	124,6	167,1	1oo
9 x	119,4	99,2	95
1o x	128,8	94,2	1oo
12 x	136,8	72,5	1oo
14 x	11o,2	157,o	1o5
14 x	131,5	1o2,8	95
15 x	1o8,9	78,2	95
32 x	97,3	39,7	1oo

weibliche Spender

3 x	1oo,o	41,1	8o
6 x	43,8	22,o	85
1o x	79,o	68,8	9o
13 x	122,5	77,8	9o

Bei diesen männlichen Spendern liegt, wie früher schon erwähnt, kein einziger unter dem normalen Kupferspiegel. Nur ganz unwesentlich sinkt der letzte in der Tabelle aufgeführte Spender etwas ab, was vielleicht doch auf den enormen Blutverlust zurückgeführt werden kann. Bezeichnend für diesen Fall ist, daß hier

der Serumeisenwert sehr niedrig ist, sodaß schon ein larvierter Eisenmangel vorliegt. Zu erklären ist dies aus der Tatsache, daß dem Körper beim Verlust von 1oo ccm Blut 5o ooo gamma Eisen und nur 1oo gamma Kupfer verloren gehen. Denn das Kupfer ist in Blutkörperchen und Plasma gleich verteilt, während der Eisengehalt der festen Blutbestandteile weit größer ist als der des Serums. Der Kupfergehalt ist bis auf zwei Fälle zum Teil erheblich höher als der des Eisens. Diese Tatsache beweist die lose Bindung des Kupfers an die Blutkörperchen, ferner wieder die gleiche Verteilung in diesen und im Plasma. Auf Blutverluste reagiert der Eisenspiegel viel eher mit einer Senkung als der Kupferspiegel; dies geht schon daraus hervor, daß vier von elf Befunden unter einem Eisenspiegel von 8o gamma % lagen. Wie aus Untersuchungen von H. P i s k e hervorgeht, litten 5o % der männlichen und 56,3 % der weiblichen Spender an larviertem Eisenmangel, wenn sie jährlich rund 4 ooo ccm Blut hergaben. Auffällig und unerklärlich sind die zwei Ergebnisse, bei denen der Kupferspiegel niedriger ist als der des Eisens. Wie oben genannter Autor sagt, versuchen viele Spender durch orale Einnahmen von Eisenpräparaten ihren Eisenspiegel normal zu halten.

Aus der Gegenüberstellung der Tabellen männlicher und weiblicher Spender geht die in der Literatur immer wieder betonte leichtere Anfälligkeit der Frauen und Mädchen für eine Serumeisenverminderung hervor. Fortwährende Belastungen des hämatopoetischen Systems können von ihnen nicht so gut ausgeglichen werden wie von Männern. Dies geht auch aus der Menge des verlorenen Blutes laut Tabelle hervor, bezieht sich aber nur auf den Eisengehalt des Serums. Dagegen war es nur eine Spenderin, die einen akuten Kupfermangel aufwies, nämlich 43,8 gamma %, zudem waren auch nur 22 gamma % Eisen vorhanden.

Bei Eisenmangel infolge Blutverlustes antwortet der Organismus also auch mit einer Kupferverminderung. Diese Tatsache ist aber für den menschlichen Körper bedeutungslos, denn es gibt ja bekanntlich keine Kupfermangelerscheinungen.

Wiederum alle Blutspender beider Geschlechter umfaßt Tabelle Nr.3. Es ist hier die prozentuale Häufigkeit in jeweils einem Bereich von 1o gamma % dargestellt. Der höchste Prozentsatz lag bei den Untersuchungen in der Chirurgischen Universitätsklinik Würzburg bei einem Serumkupferspiegel von 111 bis 12o gamma %. Obwohl viele Spender untersucht wurden, die meist in Abständen von 8 Wochen bereits 4o bis 5o mal Blut entnommen bekommen hatten, also insgesamt über 2o Liter Blut verloren, zeigt diese Tabelle kein außergewöhnliches Absinken des Kupferspiegels. Jedoch ist es bezeichnend für den großen Blutverlust, daß die Kurve in den niederen Bereichen langsam ansteigt, während sie in den hohen stärker und schneller abfällt. Wenn man überhaupt von einem erniedrigten Kupferspiegel sprechen kann, so wiesen den nur 6 % aller Spender auf, und zwar lag er bei 6o bis 7o gamma %. Die übrigen Fälle darf man wohl als normal bezeichnen, denn auch L. H e i l m e y e r fand bei Gesunden Werte von 7o bis 8o gamma %. Auch die über 14o gamma % liegenden 7 % der Spender sind nicht zu hoch, wenn man bedenkt, daß Untersucher wie M c F a r l a n e , T o m p s e t t und H. G. S c h m i d t sogar Mittelwerte fanden, die über 14o gamma % lagen, ja sogar bei 2oo gamma %.

Weitere Untersuchungen beschäftigten sich mit dem Verhalten des Serumkupferspiegels in der Blutkonserve. Es wurden also Untersuchungen an 1o Blutkonserven vorgenommen. Sie wurden geprüft 2 Tage nach der Entnahme bis zu 21

Tagen nachher. Es zeigte sich, daß der Kupferspiegel in den ersten 14 Tagen ziemlich konstant war. In den folgenden 14 Tagen sank er aus unerklärlichen Gründen geringfügig ab. Die Untersuchungen an den Blutkonserven zeigten folgendes Bild:

	Tage nach der Blutentnahme	
Nr. 1	2 Tage	113,o gamma % Cu
Nr. 2	4 Tage	111,7 gamma % Cu
Nr. 3	4 Tage	1o5,2 gamma % Cu
Nr. 4	6 Tage	119,8 gamma % Cu
Nr. 5	7 Tage	1o8,o gamma % Cu
Nr. 6	8 Tage	117,3 gamma % Cu
Nr. 7	8 Tage	123,3 gamma % Cu
Nr. 8	18 Tage	94,6 gamma % Cu
Nr. 9	18 Tage	1o2,8 gamma % Cu
Nr.1o	21 Tage	91,5 gamma % Cu

Diese Aufstellung umfaßt 1o verschiedene Konserven, die nur einmal untersucht werden konnten. Blutkonserven Nr.6 und Nr.7 wurden dazu noch einer laufenden Kontrolle unterzogen.

Konserve Nr.6 wurde zu folgenden Zeitpunkten untersucht:

8 Tage nach der Entnahme	117,3 gamma % Cu
11 Tage nach der Entnahme	117,4 gamma % Cu
14 Tage nach der Entnahme	116,9 gamma % Cu
23 Tage nach der Entnahme	1o3,7 gamma % Cu
28 Tage nach der Entnahme	1o3,9 gamma % Cu
3o Tage nach der Entnahme	1o4,2 gamma % Cu

Konserve Nr.7 zeigt folgenden Kupfergehalt:

8 Tage nach der Entnahme	123,5 gamma % Cu
12 Tage nach der Entnahme	122,5 gamma % Cu
14 Tage nach der Entnahme	12o,3 gamma % Cu
15 Tage nach der Entnahme	113,7 gamma % Cu
23 Tage nach der Entnahme	111,o gamma % Cu
28 Tage nach der Entnahme	11o,3 gamma % Cu
3o Tage nach der Entnahme	1o9,2 gamma % Cu

Auf Tabelle Nr.4 ist dieses Verhalten der Kupferspiegel in den beiden Konserven graphisch dargestellt. Es zeigt sich, daß er nur einer unwesentlichen Senkung unterworfen ist. Leider konnte hier der Eisenspiegel nur in einem Falle untersucht werden, und zwar wurde er bei Konserve Nr.6 nach 14 Tagen festgestellt. Es ergab sich ein Eisenwert von 98,7 gamma %. Diese Untersuchungen haben also gezeigt, daß der Serumkupferspiegel in den Blutkonserven eine normale Konzentration aufweist. Es wird so nicht nur die Menge des Blutes durch die Transfusion erhöht, sondern es gelangen auch so wichtige Bestandteile wie Kupfer und Eisen in die Blutbahn und stehen somit dem Organismus wieder zu selbständiger Blutbildung und zur Mobilisation lebenswichtiger Stoffe aus den Depots zur Verfügung. Es wäre deshalb auch zu erstreben, daß Blutspender, die ohne ihr eigenes Wissen einen larvierten Eisen- und Kupfermangel aufweisen, vom Spenden ausgeschlossen würden, sowohl zu ihrem eigenen Nutzen als auch zu dem der Kranken. Daher sollten vierteljährliche Serumeisenbestimmungen gefordert werden, die allein einen Serumeisenmangel aufdecken können.

Wie sehr der Kupfer- und Eisengehalt des Blutes durch Transfusionen aufgebessert wird, konnte in 1o Fällen bewiesen werden. Die Patienten wurden vor der Transfusion und in verschiedenen Zeitabständen nachher auf Kupfer- und Eisengehalt geprüft. Drei dieser Fälle sind auf Tabelle 5 und 6 dargestellt. Der Patient A.R., der 3 Wochen vorher an einem subcardialen Ulcus operiert worden war, hatte vor der Transfusion einen Serumkupferspiegel von 87,2 gamma %. Einen Tag nach der Transfusion war der Kupferspiegel sprunghaft auf 141,6 gamma % angestiegen und sank 5 Tage nachher wieder auf 119,5 gamma % herab, um sich dann aber in der Folgezeit nur langsam zu vermindern. Genau so eindeutig war der Anstieg im Serum des Patienten W.A. nach Magenresektion. Auffallend

Tagen nachher. Es zeigte sich, daß der Kupferspiegel in den ersten 14 Tagen ziemlich konstant war. In den folgenden 14 Tagen sank er aus unerklärlichen Gründen geringfügig ab. Die Untersuchungen an den Blutkonserven zeigten folgendes Bild:

	Tage nach der Blutentnahme	
Nr. 1	2 Tage	113,o gamma % Cu
Nr. 2	4 Tage	111,7 gamma % Cu
Nr. 3	4 Tage	1o5,2 gamma % Cu
Nr. 4	6 Tage	119,8 gamma % Cu
Nr. 5	7 Tage	1o8,o gamma % Cu
Nr. 6	8 Tage	117,3 gamma % Cu
Nr. 7	8 Tage	123,3 gamma % Cu
Nr. 8	18 Tage	94,6 gamma % Cu
Nr. 9	18 Tage	1o2,8 gamma % Cu
Nr.1o	21 Tage	91,5 gamma % Cu

Diese Aufstellung umfaßt 1o verschiedene Konserven, die nur einmal untersucht werden konnten. Blutkonserven Nr.6 und Nr.7 wurden dazu noch einer laufenden Kontrolle unterzogen.

Konserve Nr.6 wurde zu folgenden Zeitpunkten untersucht:

8 Tage nach der Entnahme	117,3 gamma % Cu
11 Tage nach der Entnahme	117,4 gamma % Cu
14 Tage nach der Entnahme	116,9 gamma % Cu
23 Tage nach der Entnahme	1o3,7 gamma % Cu
28 Tage nach der Entnahme	1o3,9 gamma % Cu
3o Tage nach der Entnahme	1o4,2 gamma % Cu

Konserve Nr.7 zeigt folgenden Kupfergehalt:

8 Tage nach der Entnahme	123,5 gamma % Cu
12 Tage nach der Entnahme	122,5 gamma % Cu
14 Tage nach der Entnahme	12o,3 gamma % Cu
15 Tage nach der Entnahme	113,7 gamma % Cu
23 Tage nach der Entnahme	111,o gamma % Cu
28 Tage nach der Entnahme	11o,3 gamma % Cu
3o Tage nach der Entnahme	1o9,2 gamma % Cu

Auf Tabelle Nr.4 ist dieses Verhalten der Kupferspiegel in den beiden Konserven graphisch dargestellt. Es zeigt sich, daß er nur einer unwesentlichen Senkung unterworfen ist. Leider konnte hier der Eisenspiegel nur in einem Falle untersucht werden, und zwar wurde er bei Konserve Nr.6 nach 14 Tagen festgestellt. Es ergab sich ein Eisenwert von 98,7 gamma %. Diese Untersuchungen haben also gezeigt, daß der Serumkupferspiegel in den Blutkonserven eine normale Konzentration aufweist. Es wird so nicht nur die Menge des Blutes durch die Transfusion erhöht, sondern es gelangen auch so wichtige Bestandteile wie Kupfer und Eisen in die Blutbahn und stehen somit dem Organismus wieder zu selbständiger Blutbildung und zur Mobilisation lebenswichtiger Stoffe aus den Depots zur Verfügung. Es wäre deshalb auch zu erstreben, daß Blutspender, die ohne ihr eigenes Wissen einen larvierten Eisen- und Kupfermangel aufweisen, vom Spenden ausgeschlossen würden, sowohl zu ihrem eigenen Nutzen als auch zu dem der Kranken. Daher sollten vierteljährliche Serumeisenbestimmungen gefordert werden, die allein einen Serumeisenmangel aufdecken können.

Wie sehr der Kupfer- und Eisengehalt des Blutes durch Transfusionen aufgebessert wird, konnte in 1o Fällen bewiesen werden. Die Patienten wurden vor der Transfusion und in verschiedenen Zeitabständen nachher auf Kupfer- und Eisengehalt geprüft. Drei dieser Fälle sind auf Tabelle 5 und 6 dargestellt. Der Patient A.R., der 3 Wochen vorher an einem subcardialen Ulcus operiert worden war, hatte vor der Transfusion einen Serumkupferspiegel von 87,2 gamma %. Einen Tag nach der Transfusion war der Kupferspiegel sprunghaft auf 141,6 gamma % angestiegen und sank 5 Tage nachher wieder auf 119,5 gamma % herab, um sich dann aber in der Folgezeit nur langsam zu vermindern. Genau so eindeutig war der Anstieg im Serum des Patienten W.A. nach Magenresektion. Auffallend

war hier, daß vor der Transfusion der Eisengehalt des Serums etwas höher war als der des Kupfers. Diese beiden Fälle sind auf Tabelle 5 dargelegt. Wie ersichtlich ist, stieg der Kupferspiegel bei dem Patienten A.R. um 54,4 gamma %, wogegen das Eisen nur um 17,3 gamma % anstieg. Dagegen war das Bild nicht so stark ausgeprägt bei W.A. Hier war ein Anstieg von 32,3 gamma % Kupfer und 8,7 gamma % Eisen zu verzeichnen. Es findet also ein proportionaler Anstieg der beiden Metalle durch die Transfusion statt. Jedoch ist der des Eisens weitaus geringer als der des Kupfers. Ebenfalls ist die Verminderung der Serumeisenmenge eine langsamere, ein Beweis dafür, daß Kupfer in viel geringerem Maße an die Blutkörperchen gebunden ist, als es ja bekanntlich beim Eisen der Fall ist. Wahrscheinlich wird das Überangebot an Kupfer wieder ausgeschieden, oder in den Kupferdepots des Körpers, hauptsächlich Leber, Milz und Nieren, abgelagert.

Genau die gleichen Ergebnisse zeigt Tabelle Nr.6. Hier erstreckten sich die Beobachtungen über eine längere Zeitdauer von 44 Tagen. Auch hier verläuft die Kurve des Kupfers viel ausgeprägter als die des Eisens, und wieder ist die stärkere Beeinflussung des Kupfergehaltes durch Transfusionen klar ersichtlich. Ebenso zeigt diese Kurve die Koppelung der beiden Metalle besonders gut. Noch zu erwähnen sind die restlichen sieben Versuche, die vor und nach Transfusionen vorgenommen wurden. Diese zeigen alle dasselbe Bild. Zwei davon, die zugleich auf Eisen untersucht wurden, seien noch angeführt:

Patient E.
vor Transfusion 8o,6 gamma % Cu 69,o gamma % Fe
nach Transfusion 97,8 gamma % Cu 78,9 gamma % Fe

Patient R.
vor Transfusion 71,2 gamma % Cu 67,3 gamma % Fe
nach Transfusion 131,1 gamma % Cu 87,6 gamma % Fe

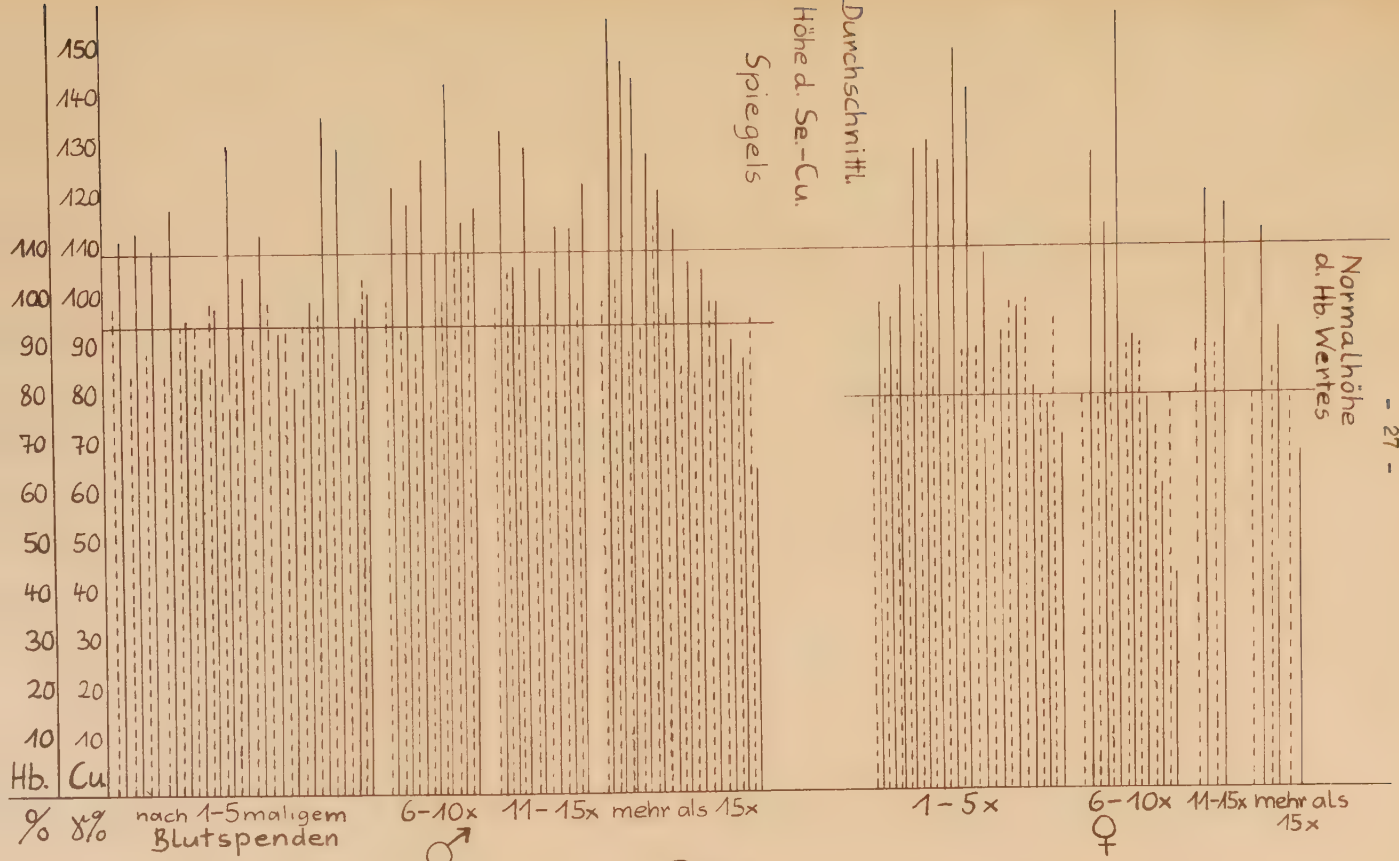
Der Durchschnitt der Erhöhung des Serumkupferspiegels durch Transfusionen an den zehn untersuchten Patienten lag bei 36,8 gamma %, der des Eisens bei fünf untersuchten Patienten bei 16,2 gamma %.

Zusammenfassung

Die durch diese Arbeit gewonnenen Ergebnisse gestatten einen Einblick in die Kupfer- und Eisenbewegungen des menschlichen Blutplasmas und in die Reaktionsvorgänge des Organismus. Für das Kupfer wurde gezeigt, daß es auch nach großem Blutverlust immer noch in ausreichender Konzentration vorhanden ist. Es gibt keine Mangelsymptome, und daher muß auch der Wert einer Kupfertherapie fraglich erscheinen. Jedoch lassen die Betrachtungen der Ergebnisse ganz bestimmte Gesetzmäßigkeiten erkennen. Im Rahmen der Blutbildungs- und Blutzerstörungsvorgänge kommt dem Kupfer nicht die Bedeutung zu wie dem Eisen; ersteres scheint nur katalytische Funktionen zu besitzen, die hauptsächlich bei der Haemoglobinsynthese in Erscheinung treten. Die Abhängigkeit beider Metalle voneinander ist gesetzmäßig. Bei Blutspendern sinkt der Kupferspiegel nicht in dem Maße wie der Eisenspiegel. Dagegen reagiert der Organismus bei Blutaufnahmen viel stärker mit einer Erhöhung der Blutserum-Konzentration, insbesondere des Kupfers. Man muß annehmen, daß in dem aus der Blutkonserve transfundiertem Blut Stoffe vorhanden sind, die durch ihre spezifischen Reize eine Ausschüttung auch von Kupfer aus den Depots der Leber und Milz bewirken, denn der Kupferspiegel stieg stärker an, als es der zugeführten Menge von Kupfer entsprach. Die Untersuchungen an Spendern haben gezeigt, daß es bei chronischem Blutverlust schneller zu einem Eisenmangel als zu einem Kupfermangel kommt. Dies ist insbesondere bei Frauen der Fall. Es darf nicht übersehen werden, daß dabei der Haemoglobin-

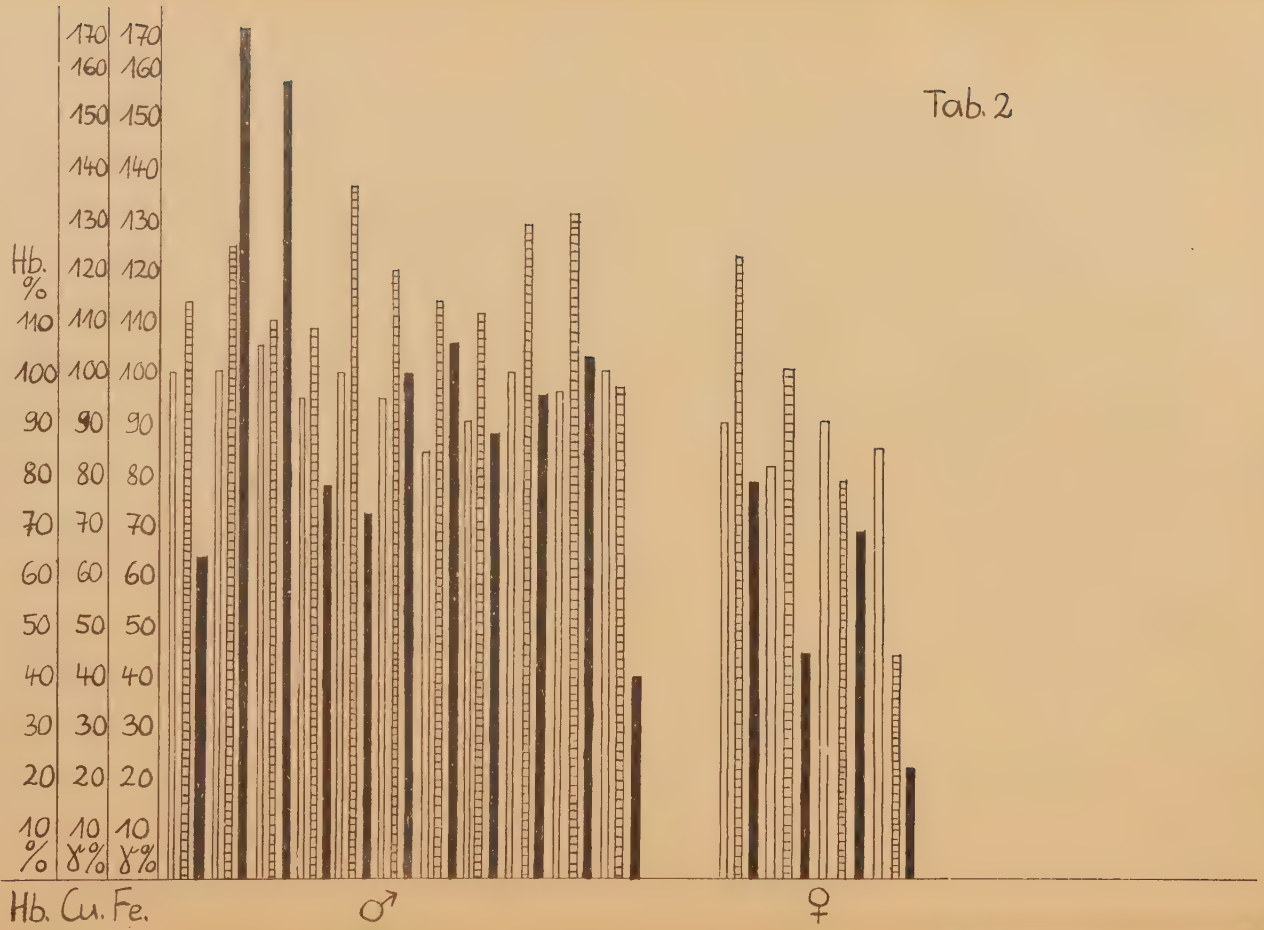
wert normal bleibt und die Gefahr meistens zu spät entdeckt wird, denn auf Kosten der Eisenreserven wird vom Organismus der Haemoglobinwert aufrecht erhalten. Der Zusammenbruch der erschöpften Eisendepots erfolgt dann überraschend und ohne vorhergehende Warnung. Für einen normalen Eisen- und Kupfergehalt in der Blutkonserve sprechen die Ergebnisse, die bei Untersuchungen an Blutkonserven und nach Transfusionen mit diesen erzielt wurden. Die Annahme, daß Kupfer im Gegensatz zum Eisen nur wenig an die Blutkörperchen gebunden ist, wurde erhärtet.

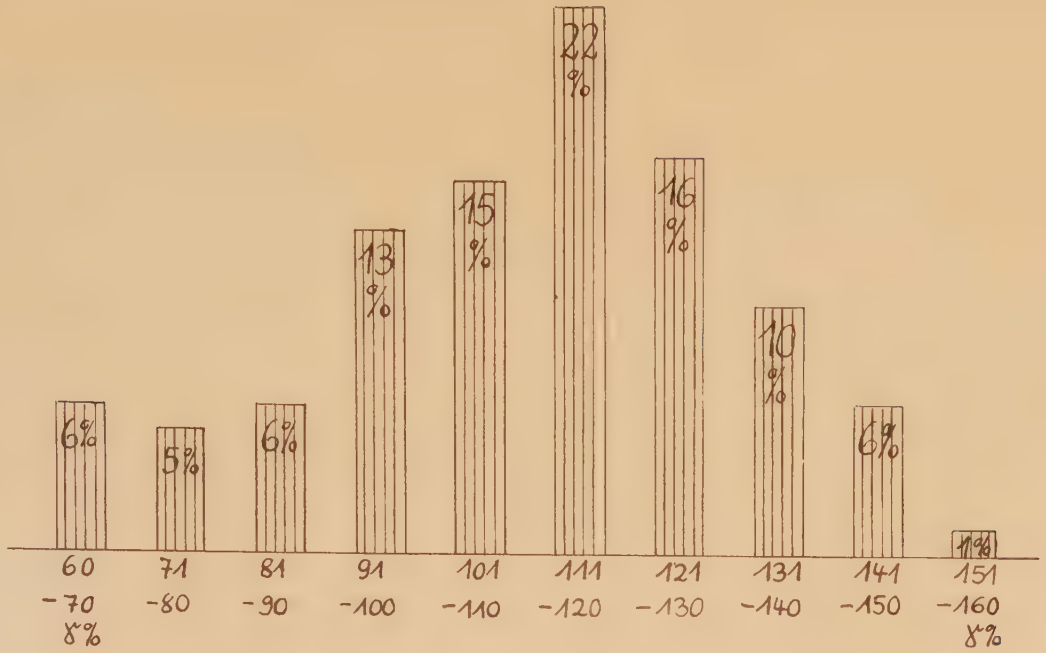
An dieser Stelle möchte ich Herrn Dr. W. L u t z e y e r und Herrn Dr. G. H e i n r i c h für wertvolle Hinweise bei der Gestaltung der Arbeit herzlichst danken. Ferner gilt mein Dank Herrn Privatdozenten Dr. F. H o l l e für die Überlassung des Themas und für die Übernahme des Referates. Zu Dank verpflichtet bin ich Herrn Professor Dr. W. W a c h s m u t h für die Ausführung des Korreferates und für die Erlaubnis, in seiner Klinik arbeiten zu dürfen. Ich bedanke mich ebenfalls bei Herrn Professor Dr. d u M o n t und bei Herrn Assistensarzt W. M e y e r.


Durchschnittl. Höhe d. Se.-Cu. Spiegels
Normalhöhe d. Hb Wertes
150
140
130
120
110
100
90
80
70
60
50
40
30
20
10
Hb. %
Cu. %
nach 1-5maligem Blutspenden
6-10x
11-15x
mehr als 15x
♂
1-5x
6-10x
11-15x
mehr als 15x
♀

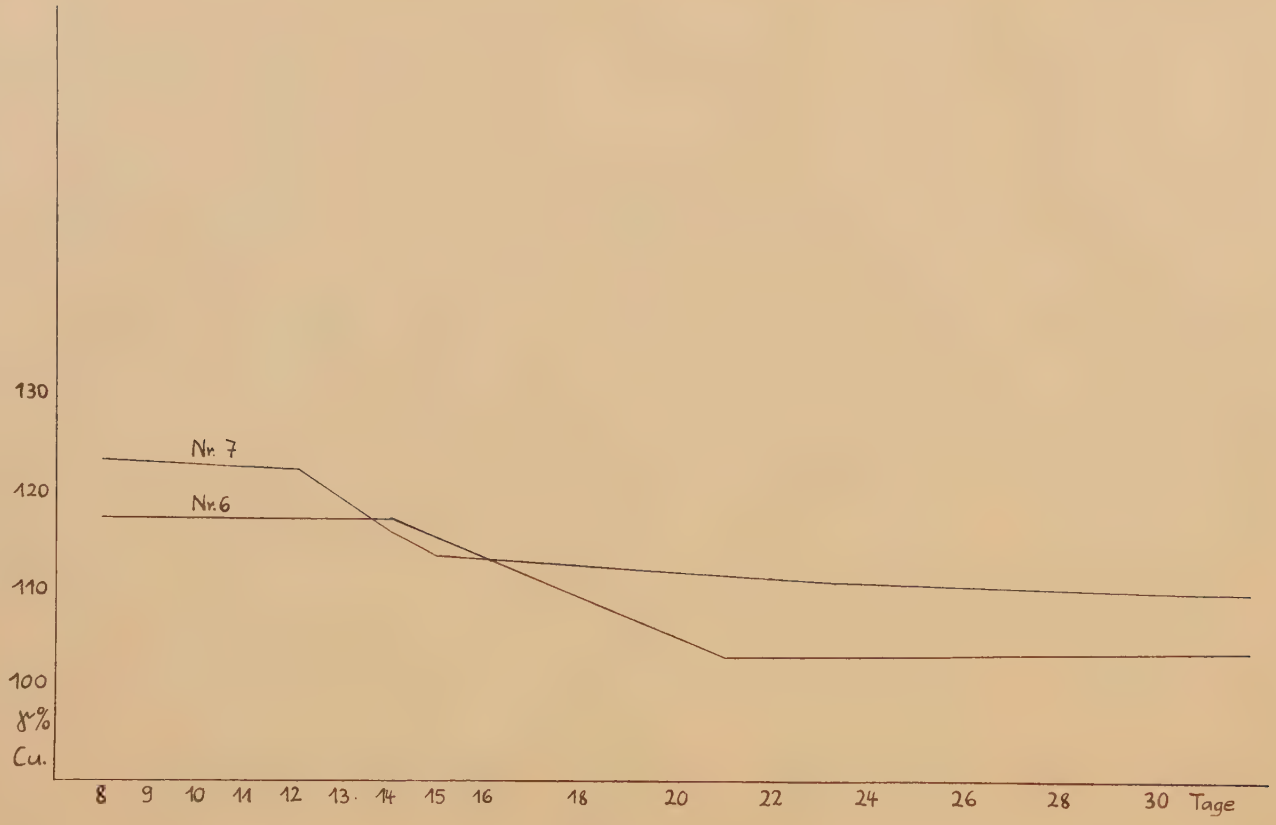
Tab.1

Tab. 2

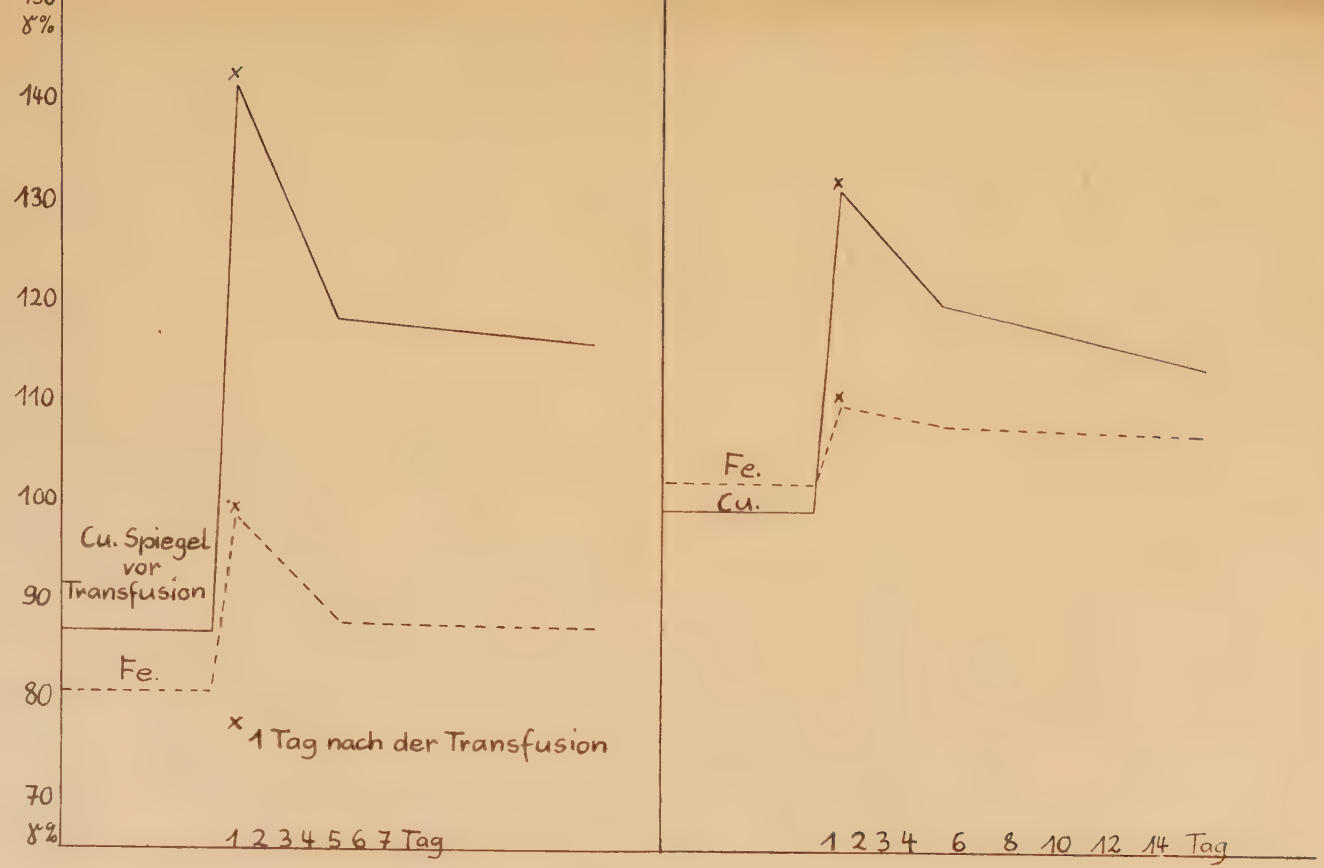

Hb. %
170 170
160 160
150 150
140 140
130 130
120 120
110 110
100 100
90 90
80 80
70 70
60 60
50 50
40 40
30 30
20 20
10 10
% %
Hb. Cu. Fe.
♂
♀


6%
5%
6%
13%
15%
22%
16%
10%
6%
1%
60 - 70 8%
71 - 80
81 - 90
91 - 100
101 - 110
111 - 120
121 - 130
131 - 140
141 - 150
151 - 160 8%

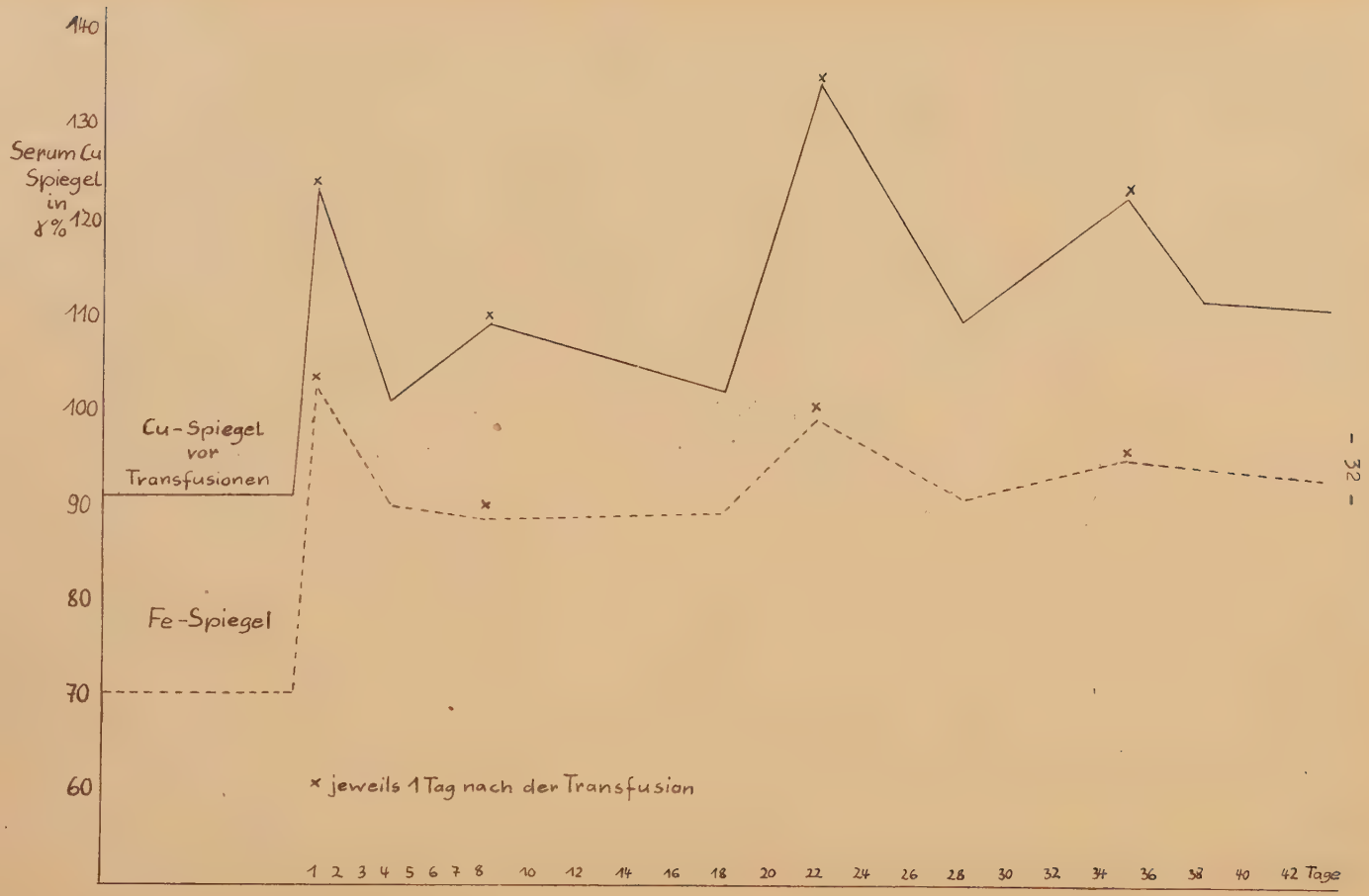
Tab. 3


130
120
110
100
gr%
Cu.
Nr. 7
Nr. 6
8 9 10 11 12 13 14 15 16 18 20 22 24 26 28 30 Tage

Tab. 4


%
140
130
120
110
100
90
80
70
%
Cu. Spiegel vor Transfusion
Fe.
1 Tag nach der Transfusion
1 2 3 4 5 6 7 Tag
Fe.
Cu.
1 2 3 4 6 8 10 12 14 Tag

Tab. 5


140
130
Serum Cu Spiegel in γ %
120
110
100
90
80
70
60
Cu-Spiegel vor Transfusionen
Fe-Spiegel
× jeweils 1 Tag nach der Transfusion
1 2 3 4 5 6 7 8 10 12 14 16 18 20 22 24 26 28 30 32 34 36 38 40 42 Tage

Tab. 6

L i t e r a t u r

K. Hinsberg und K. Lang: Medizinische Chemie (Springer Verlag, Berlin 1951)

H. Glatzel: Vom Wirken der Spurenelemente (Med.Klinik, Sept. 1955)

K. Lang und R. Schoen: Die Ernährung, Physiologie, Pathologie und Therapie (Springer Verlag, Berlin 1952)

L. Heilmeyer, W. Keiderling und G. Stüwe: Kupfer und Eisen als körpereigene Wirkstoffe (Fischer Verlag, Jena 1941)

W. Keiderling: Über Kupfer- und Eisen-Antagonismus im Plasma und seine klinische Bedeutung als unspezifische humorale Abwehrreaktionen bei tuberkulösen Krankheitsprozessen (Beitrag zur Klinik der Tuberkulose, Springer Verlag, Berlin 1950)

H. Piske: Serumeisenspiegel im Verhältnis zum Haemoglobinwert und Eisenresorption nach chronischen Blutverlusten Gesunder (Dissertation, 1953 Würzburg)

W. Brenner: Kupfer in Biologie und Pathologie im wachsenden Organismus (Ergebnisse der inneren Medizin und Kinderheilkunde, neue Folge, 4.Band 1953)

W. Trendelenburg und E. Schütz: Lehrbuch der Physiologie (Springer Verlag, Berlin 1950)

W. Horst: Transport und Bindung im Serum. Untersucht mit Papierelektrophorese und radioaktiven Indikatoren (Klinische Wochenschrift 1954 Nr.39)

D.Ackermann, G. Blix, H.Bredereck, P.Brigl+, A.Buttenandt, K.Felix, B.Flaschenträger, F.Flury+, K.Freudenberg, K.Gemeinhardt, W.Grassmann, Chr.Grundmann, E.Holtz, E.Klenk, F.Knoop+, H.Kraut, W.Kuhn, H.Müller, Th.Ploetz, F.Schneider, G.Schramm, W.Siedl, T.Thunberg, J.Trupke, R.Weidenhagen, A.Weischer, K.Zeile: Die Stoffe (Springer Verlag, Berlin 1951)

W. Wachsmuth, W. Lutzeyer, G. Heinrich: Die Gefährdung des Spenders als aktuelles Problem des Blutspendewesens (Ärztliche Wochenschrift 1953 Nr.51)

C. B. Laurell: Neuere Ergebnisse auf dem Gebiet des Kupferstoffwechsels (V.Europ.Haematologen-Kongress, Freiburg)

W. Keiderling: Über die Kupferprotein-Verbindung im Blutplasma (Klinische Wochenschrift 1950 Nr.27/28)

P. Brendstrup: Serum copper, serum iron and total ironbinding capacity of serum in acute and chronic infektions (Acta med.scand. Stockholm 1953)

Kollath: Die Spurenelemente (Münchener med.Wochenschrift 1938 Nr.46)

Warburg: Kupfer im menschlichen Blutserum (Klinische Woschenschrift 1929 Nr.7)

Müller: Die Rolle des Kupfers im Organismus mit besonderer Berücksichtigung seiner Beziehungen zum Blut- (Ergebnisse der inneren Medizin 1935 Nr.48)

Krebs: Über das Kupfer im menschlichen Blutserum (Klinische Wochenschrift 1928 Nr.13)

Schindel: Über den Kupfergehalt des Blutes (Klinische Wochenschrift 1931 Nr.1o)

Sachs, Levine, Fabian: Kupfer und Eisen im Blut des Menschen (Arch.int.Med.1935 Nr.55)

Bence: Die Rolle des Kupfers in der Blutbildung (Z.klin.Med.1933 S.126)

Abderhalden, Möller: Untersuchungen über den Gehalt des Blutserums ah Eisen, Kupfer und Mangan (Zeitschrift für physiol. Chemie 1928 Bd.176)

J. und R. Steger: Die Störungen des Kupfer- und Aminosäuren-Stoffwechsels bei der hepatocerebralen Degeneration und deren Behandlung mit BAL. (Deutsche Zeitschrift für Nervenheilkunde, Bd.172 1954)

Lebenslauf

Als Sohn des Zahnarztes Dr.med.dent. Heinrich Reiss und seiner Ehefrau Maria, geb. Schäfer, wurde ich am 15.Mai 1930 in Aachen geboren. Vom 6. bis 10. Lebensjahr besuchte ich die Volksschule meiner Heimatstadt Würselen. Danach ging ich zum Kaiser-Karls-Gymnasium in Aachen. Durch Kriegseinwirkungen und Evakuierung zum Kriegsende verlor ich fast zwei Jahre meiner dortigen Ausbildung. Im Februar 1951 beschloß ich meine höhere Schulausbildung mit dem Abitur am Kaiser-Karls-Gymnasium in Aachen.

Mein Studium begann ich im Sommersemester 1951 an der medizinischen Fakultät in Würzburg. Im zweiten Semester wechselte ich zum zahnmedizinischen Studium über. Nach drei Semestern machte ich Physikum und nach insgesamt sieben zahnmedizinischen Semestern im September 1955 Staatsexamen.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich die vorliegende Arbeit selbständig verfaßt und außer der angegebenen Literatur keine weiteren Hilfsquellen benutzt habe.

Ich versichere ehrenwörtlich, daß ich bisher von keiner anderen Seite ein Dissertationsthema zur endgültigen Bearbeitung erhalten habe.

Walter Reiss

RUDOLF DAENR DRUCK- UND WERBETECHNIK
WÜRZBURG KOLOFFSTRASSE 5